

# 胶质瘤侵袭迁移靶向治疗

李涛 海龙 杨学军

**【摘要】** 恶性胶质瘤是临床最为常见的原发性中枢神经系统肿瘤,属于难治性肿瘤之一,患者多预后不良。具有高度侵袭性的胶质瘤细胞可以逃避手术最大切除,以及同步放射治疗和药物化疗,是导致治疗难以奏效和复发的主要原因。回顾本实验室相关研究结果并结合文献,阐述胶质瘤侵袭迁移的相关分子机制及靶向治疗研究进展。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 肿瘤浸润; 细胞运动; 分子靶向治疗; 综述

## Targeted therapy on glioma migration and invasion

LI Tao, HAI Long, YANG Xue-jun

Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

**【Abstract】** Malignant glioma, one of the most lethal malignancies, is the most common primary central nervous system tumor with a dismal prognosis. The major obstacle to cure and recurrence is diffuse invasion, which enables glioma cells to escape complete surgical resection and radiotherapy and chemotherapy. Combined with findings in our lab and related articles, this review comprehensively elaborates the therapies target to glioma invasion and migration and relevant molecular mechanisms.

**【Key words】** Glioma; Neoplasm invasiveness; Cell movement; Molecular targeted therapy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81872063).

**Conflicts of interest:** none declared

胶质瘤是中枢神经系统最为常见的肿瘤,其中以胶质母细胞瘤的恶性程度最高、侵袭性最强,占原发性中枢神经系统恶性肿瘤的46.1%<sup>[1]</sup>。以胶质母细胞瘤为例,如果只接受支持性治疗,患者的中位生存期仅为12.1个月<sup>[2]</sup>。目前,以手术治疗为主,辅助放射治疗和药物化疗的治疗手段仅能有限地延长恶性胶质瘤患者的中位生存期。此外,相同病理类型和相同级别胶质瘤患者的预后也不尽一致,存在明显的个体差异性,而造成这种差异的关键因素是每一个体自身的生物学特性,尤其是基因分子水平的差异。当今对于胶质瘤治疗方法的探索已从传统治疗方法(如外科手术结合术后同步放射治疗和药物化疗)逐渐转向以致病基因和调控分子等为靶点的靶向治疗。虽然,恶性胶质瘤存在遗

传异质性,且可能起源于不同的起始细胞,但高度侵袭性是其共同的生物学特性,具有向多脑叶侵袭播散的特点,故无法通过外科手术最大程度地切除病灶,以及同步放射治疗和药物化疗完全消灭残留肿瘤细胞,这是造成传统治疗失败和肿瘤复发的重要原因之一。但是恶性胶质瘤高度侵袭的生物学特性也为靶向治疗提供了有力的治疗靶点和崭新的治疗策略,笔者将围绕胶质瘤的侵袭迁移特性,多角度阐述其相关分子机制与靶向治疗策略。

### 一、针对胶质瘤侵袭迁移靶向治疗的尝试

鉴于胶质瘤的高度侵袭性,近年来越来越多的药物研发将关注点从抑制肿瘤细胞增殖转向抑制肿瘤细胞侵袭迁移,地诺单抗(denosumab)、西仑吉肽(cilengitide)、达沙替尼(dasatinib)和塞卡替尼(saracatinib)等药物均是针对肿瘤迁移的新型靶向药物,目前已进入临床前试验或临床试验<sup>[3]</sup>。其中,西仑吉肽是一种针对 $\alpha_3\beta_3$ 和 $\alpha_5\beta_5$ 整合素的环状抑制剂,也是目前最具应用前景的抗肿瘤转移药物。整合素是由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚单位组成的受体,可通过调控肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.004

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81872063)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经外科

通讯作者:杨学军,Email:ydenny@126.com

细胞与细胞外基质(ECM)的黏附而影响新生血管的形成、细胞增殖和侵袭迁移<sup>[4-6]</sup>。有研究显示,胶质瘤灶边缘组织广泛表达 $\alpha_3\beta_3$ 和 $\alpha_5\beta_3$ 整合素,后者与胶质瘤的恶性程度呈正相关<sup>[7]</sup>。临床前试验业已证实,西仑吉肽单药或多药联合应用均具有阻止肿瘤细胞转移的功效<sup>[8-9]</sup>,并可阻止胶质瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[10]</sup>。然而,有关胶质瘤的Ⅲ期临床试验结果表明,西仑吉肽对延长患者总生存期(OS)无效<sup>[11]</sup>。临床试验的失败并不代表整合素对胶质瘤细胞侵袭迁移通路无抑制作用,可能与西仑吉肽半衰期过短,难以有效发挥其药物作用有关。

## 二、体内外靶向抑制胶质瘤侵袭迁移研究

目前,经体外培养的肿瘤细胞模型主要用于研究胶质瘤侵袭迁移<sup>[12-14]</sup>,但是体外实验并不能完全模拟肿瘤细胞在体内的生存环境,而且颅内种植实验也无法实时观察肿瘤细胞形态及侵袭速度,笔者拟结合本实验室研究项目,介绍两种体外模拟体内侵袭迁移研究模型。

1. 改良三维脑片培养模型在胶质瘤侵袭迁移研究中的应用 1991年,Stoppini等<sup>[15]</sup>首次将脑片培养模型用于中枢神经系统疾病研究,其后的研究者采用活体脑片与胶质瘤细胞长期共培养,以模拟体内肿瘤细胞侵袭环境。改良三维脑片培养模型则是将携带有绿色荧光蛋白(GFP)的胶质瘤细胞制备成荧光细胞球接种于脑片表面进行共培养,通过荧光显微镜观察不同时间点胶质瘤细胞在脑片表面的迁移面积,据此推测其侵袭能力<sup>[16]</sup>。改良三维脑片培养模型不仅可以模拟体内侵袭迁移环境,还可以利用荧光显微镜无创性检测标记有绿色荧光蛋白的胶质瘤细胞数目;此外,还可用于抗肿瘤细胞侵袭迁移药物的筛选,通过抑制胶质瘤细胞相关运动蛋白,检测不同药物对胶质瘤细胞侵袭能力的影响,从而筛选具有抑制胶质瘤细胞侵袭迁移能力的药物<sup>[17]</sup>。虽然,改良三维脑片培养模型可以模拟胶质瘤细胞侵袭迁移时游走于各类神经细胞(如神经元和神经胶质细胞)或神经组织的过程,但难以真正模拟肿瘤细胞生长所需的微环境成分,诸如各类细胞因子和血管结构等。

2. 三维水凝胶胶质瘤侵袭模型 三维水凝胶胶质瘤侵袭迁移模型是将胶质瘤细胞与基质、骨架和各种细胞因子按比例于体外共培养,观察在模拟体内微环境下胶质瘤细胞的侵袭迁移能力<sup>[18]</sup>。该模型采用的三维Life水凝胶是以马来酰亚胺基-葡聚

糖(maleinide-dextran)为支架系统、聚乙二醇-基金属蛋白酶(MMPs)多肽(CD-link)为交联剂,交联形成三维网格系统,其中MMP多肽结构可被肿瘤细胞分泌的金属蛋白酶降解,以满足肿瘤细胞运动与增殖的需要。目前所采用的二维肿瘤细胞培养技术,由于缺乏由细胞基质构成的立体结构,在培养过程中易使细胞形态或结构发生改变,导致肿瘤细胞的一些特定表型消失,造成肿瘤细胞生物学性状和基因表型与原代组织细胞差异;而且肿瘤细胞在二维培养条件下也无法体现间质运动和变形虫样运动的特点。尽管动物模型能够更为准确地反映肿瘤发生发展及侵袭迁移,但难以进行细胞、蛋白质和基因等微观研究,而三维水凝胶胶质瘤侵袭迁移模型可以模拟胶质瘤细胞与细胞间质的相互作用过程,便于研究肿瘤细胞黏附、侵袭及迁移过程。三维水凝胶胶质瘤侵袭模型不仅保留了动物模型和二维体外细胞培养的优点,同时为肿瘤细胞生长构建了与体内微环境相似的体外培养条件,是研究胶质瘤细胞侵袭迁移能力的理想模型<sup>[19]</sup>。

## 三、胶质瘤侵袭迁移标志物靶向抑制研究

胶质瘤的侵袭迁移过程受多种信号转导通路的调控,是一种十分复杂的相互作用网络。针对肿瘤细胞信号转导通路上的特异分子进行靶向治疗,是目前胶质瘤研究的热点,而且越来越多的研究更为关注侵袭迁移相关通路的靶向抑制<sup>[20-22]</sup>。

1. 针对细胞运动相关蛋白的靶向抑制 细胞运动能力是胶质瘤细胞侵袭迁移的基础,细胞运动涉及多种蛋白质分子及信号转导通路,如从参与细胞骨架组装的肌动蛋白相关蛋白2/3复合物(Arp2/3)、皮质肌动蛋白(Cortactin)、LIM激酶1(LIMK1)到Abelson2(ABL2,又称Arg)及Rho家族蛋白(Rac1、RhoA)等。胶质瘤细胞前端片状伪足的形成在细胞运动过程中起着至关重要的作用,其中,Arp2/3能够定位于肌动蛋白丝的侧面,从而诱导肌动蛋白分支的形成,随着肌动蛋白分支的延长,与其相对应的细胞质膜即形成片状伪足<sup>[23]</sup>,在不同级别胶质瘤患者的脑组织切片中均有Arp2/3表达,随着胶质瘤恶性程度的增加,Arp2/3表达水平亦逐渐升高<sup>[24]</sup>。Arp2/3特异性抑制剂CK666可使胶质瘤细胞伪足结构消失,并抑制其运动和侵袭迁移能力<sup>[23-24]</sup>。Cortactin是丝状肌动蛋白(F-actin)结合蛋白,可调控Arp2/3复合体的激活,在肌动蛋白相关运动中扮演重要角色<sup>[24]</sup>,与Arp2/3相似,Cortactin表达水平与

胶质瘤的病理级别呈正相关( $P=0.000$ )并与 Arp2/3 共同定位于胶质瘤细胞伪足,降低胶质瘤细胞系中 Cortactin 表达水平,抑制胶质瘤伪足的形成和侵袭迁移能力<sup>[25]</sup>。作为细胞运动下游通路的重要分子,即 Rho 家族中的 Rac1,主要发挥分子开关功能并调控一系列细胞运动,可通过激活丝切蛋白(Cofilin)阻断肌动蛋白微丝末端的帽蛋白,而调控肌动蛋白骨架的重组<sup>[26]</sup>;同时还可调控 LIMK1 的磷酸化,LIMK1 通过磷酸化和失活 Cofilin 而参与对 F-actin 细胞骨架动力学的调节<sup>[27]</sup>。虽然,LIMK1 对 Cofilin 切割 F-actin 具有抑制作用,但细胞运动是 F-actin 被切割和组装交替进行的过程,也是 F-actin 动态重组的过程。因此,抑制胶质瘤细胞 LIMK1 的表达亦可以抑制其伪足的形成和侵袭迁移能力<sup>[27]</sup>。ABL2/Arg 非受体酪氨酸激酶主要参与 Arp2/3 与 Cortactin 复合体的形成,同时将上游的磷酸分子传递至 Cortactin,参与 F-actin 的切割与重组,胶质瘤细胞系中的沉默 ABL2 基因具有抑制其侵袭迁移的能力<sup>[28]</sup>,而胶质瘤侵袭性伪足同样是介导胶质瘤侵袭行为的重要因素。ABL2 参与胶质瘤细胞侵袭性伪足的形成,沉默 ABL2 基因抑制下游 Cortactin 的磷酸化,进而阻碍胶质瘤细胞侵袭性伪足的形成<sup>[28]</sup>。

2. 细胞运动形式的转换 单细胞的侵袭迁移方式包括间质运动和变形虫样运动,Rac1 与 RhoA 信号转导通路之间具有相互拮抗的特点,间质运动和变形虫样运动随着这两种信号转导通路的拮抗相互转换<sup>[19]</sup>,因此,抑制上述信号转导通路即可诱导这两种运动形式的互相转换。本实验室通过对三维水凝胶胶质瘤侵袭模型观察发现,Rac1 抑制剂 NSC23766 可使胶质瘤细胞发生间质-变形虫样运动转换(MAT),由于变形虫样运动速度较快,与空白对照组相比,经 NSC23766 处理过的胶质瘤细胞的运动距离和运动速度均显著增加<sup>[18]</sup>;Rho 相关蛋白激酶 1(ROCK1)是 RhoA 的主要下游效应子<sup>[29]</sup>,而在 ROCK1 抑制剂 Y-27632 的作用下,胶质瘤细胞则可发生变形虫样-间质运动转换(AMT),由于间质运动呈慢运动方式,与空白对照组和 NSC23766 处理组相比,Y-27632 处理组胶质瘤细胞的运动距离和运动速度同时降低,而 NSC23766 和 Y-27632 联合应用组胶质瘤细胞无论运动距离还是运动速度均明显降低<sup>[18-19]</sup>。基于三维水凝胶胶质瘤侵袭模型构建的胶质瘤细胞侵袭迁移模型,以调控单细胞运动的关键分子 Rac1 和 RhoA 为靶向,抑制 Rac1 信号转导通

路,使胶质瘤细胞发生间质-变形虫样运动转换,而抑制 RhoA 信号转导通路时,胶质瘤细胞则出现变形虫样-间质运动转换,表明单独抑制间质运动或变形虫样运动中的一种运动方式,无法改变胶质瘤细胞侵袭迁移的特性,唯有同时抑制上述两种运动方式,才能有效降低胶质瘤细胞的侵袭迁移能力,提示 Rac1 与 RhoA 联合靶向治疗可作为控制胶质瘤播散的策略<sup>[19]</sup>。

3. 离子通道与酸碱微环境 细胞内各类离子通道均参与机体的多种病理生理学过程。其中,钙离子信号转导通道异常与恶性肿瘤细胞侵袭迁移行为密切相关,主要是通过影响钙调蛋白(CaM)、富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2(Pyk2)、S-100 蛋白(S-100)家族等下游相关蛋白的生物活性,而调控细胞黏着斑的周转、细胞骨架的重构等肿瘤细胞运动等相关环节<sup>[30]</sup>。有研究显示,由钙池调控的钙离子内流(SOCE)参与胶质瘤细胞的侵袭迁移,而钙离子释放所激活的钙离子信号转导通道蛋白 1(Orail1)和基质相互作用分子(STIM1)对 SOCE 具有协同调控作用;Orail1 在高级别胶质瘤细胞中呈高表达,SKF96365 或敲低 Orail1 表达水平可以抑制胶质瘤细胞系的侵袭迁移能力<sup>[31]</sup>。此外,Pyk2 磷酸化有促进胶质瘤黏着斑周转的作用<sup>[32]</sup>;而 Orail1 可通过上调 Pyk2 磷酸化水平,促进胶质瘤黏着斑的周转,同时还可促进胶质瘤细胞的上皮间质转化(EMT),从而加强胶质瘤细胞的迁移运动<sup>[31]</sup>。CaM 和 S-100A4 蛋白同属钙结合蛋白,拥有 EF-手型结合域,可以与钙离子相结合而激活下游的蛋白激酶和离子通道,敲低 S-100A4 表达水平,显著抑制胶质瘤细胞的侵袭迁移能力<sup>[33]</sup>。在胶质瘤细胞运动过程中,CaM 可在表皮生长因子(EGF)的诱导下出核,与细胞质中侵袭性伪足相关蛋白钠氢反转运蛋白 1(NHE1)和 Src 蛋白相结合并使其激活,诱发侵袭性伪足形成和肿瘤细胞侵袭迁移<sup>[34]</sup>。此外,由细胞外酸化和细胞内碱化所致的细胞内外 pH 值梯度反转是肿瘤代谢微环境的重要特征之一,NHE1 广泛存在于各种细胞膜上,是调节细胞内外酸碱平衡和细胞体积的重要蛋白质<sup>[35]</sup>。CD44 是由细胞膜表达的糖蛋白,其胞外域可作为胞外骨桥蛋白、透明质酸的受体,是影响胶质瘤细胞侵袭迁移能力的重要监测指标之一<sup>[36-37]</sup>;酸性微环境可使 CD44 表达水平升高,促进胶质瘤细胞的侵袭迁移<sup>[38]</sup>。钠钾氯共转运体 1(NKCC1)在恶性胶质瘤中呈高表达,与胶质瘤的恶

性程度密切相关,可调节胶质瘤细胞体积的大小,在NKCC1的作用下胶质瘤细胞体积缩小,易穿过狭窄的细胞外间隙向远隔部位迁移播散。此外,NKCC1尚可调节肿瘤细胞骨架<sup>[39]</sup>,在促进胶质瘤细胞体积转换的同时,可以通过激活Rac1和RhoA,从而诱发上皮间质转化,加强胶质瘤细胞的侵袭迁移能力<sup>[40]</sup>。

4. SDF-1/CXCR4介导的趋化运动 趋化因子是一类具有促炎症趋化性的小分子细胞因子,与其受体结合后可诱发免疫反应、稳定内环境、促进血管生成、增强细胞黏附,以及干细胞存活。趋化因子CXCL12亦称为SDF-1,其受体为CXCR4,随着胶质瘤恶性程度的增加二者表达水平亦逐渐升高<sup>[41]</sup>。组织病理学研究显示,在肿瘤中心的血管内皮细胞和坏死区域周围的细胞均可见表达阳性的SDF-1,CXCR4则主要表达于血管周围细胞和坏死区周围细胞,坏死区周围细胞SDF-1和CXCR4表达水平升高,提示缺氧可能是微环境SDF-1和CXCR4表达升高的原因<sup>[42]</sup>。在胶质母细胞瘤微环境中,SDF-1可与胶质瘤细胞表达的CXCR4结合,从而提高胶质瘤细胞MMP-9分泌水平、增强胶质母细胞侵袭性<sup>[42]</sup>。此外,在SDF-1的诱导下,还可促进胶质瘤细胞Rac1的激活,并诱导Rac1聚集于细胞运动前缘胞膜下,促进伪足的形成<sup>[43]</sup>。位于细胞核前120°扇形范围内的高尔基体对肿瘤细胞的运动方向具有指向作用,尽管体内微环境复杂,细胞运动方向杂乱,但是在肿瘤组织坏死区周围组织中,大多数胶质瘤细胞的高尔基体均位于细胞核背向坏死区一侧,而在坏死区以远的肿瘤组织中,高尔基体杂乱无章,无规律排列<sup>[44]</sup>,证实由非坏死非缺氧区血管内皮细胞分泌的SDF-1,可诱导在缺氧微环境中高表达CXCR4的肿瘤细胞逃离缺氧坏死区。

5. 靶向胶质瘤干细胞侵袭迁移 胶质瘤干细胞(GSCs)被认为是一群具有自我更新、无限增殖、多向分化能力的肿瘤细胞,决定胶质瘤的侵袭性及对放射治疗和药物化疗的抵抗性,而向胶质瘤周围组织侵袭和迁移的干细胞也被认为是术后复发的“种子细胞”<sup>[45]</sup>。胶质瘤干细胞中的CD133<sup>+</sup>细胞高表达Rac1,且表达水平显著高于CD133<sup>-</sup>细胞<sup>[26,46]</sup>,而Rac1抑制剂可抑制胶质瘤干细胞的侵袭和迁移能力<sup>[26]</sup>。此外,在胶质瘤干细胞维持其表型的过程中,Notch1信号转导通路活化为关键环节<sup>[47]</sup>;基因沉默Notch1表达或通过Notch1通路抑制剂抑制其

活性,不仅可以使磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)通路活性降低,而且胶质瘤干细胞的侵袭迁移能力亦明显下降,表明Notch1通路活化后需经PI3K通路调节胶质瘤干细胞的迁移和侵袭<sup>[45]</sup>。本实验室研究结果显示,Notch1通路对于胶质瘤干细胞自我更新和侵袭迁移的调控是通过SDF-1/CXCR4轴实现的,Notch1和CXCR4均聚集表达于胶质母细胞瘤干细胞球的外缘,并且与干性标志物CD133、巢蛋白(Nes)、少突胶质细胞转录因子-2(Oligo-2)以及性别决定区Y盒-2(SOX2)共表达于胶质瘤干细胞<sup>[48]</sup>;Notch1通路通过激活SDF-1/CXCR4轴,进而激活丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路,最终实现对胶质瘤干细胞侵袭迁移的调控<sup>[48]</sup>。

6. 表观遗传分子开关 肿瘤细胞的增殖与其运动密切相关。早在1996年即有学者提出了肿瘤细胞的“go or grow”假说<sup>[49-50]</sup>:当肿瘤细胞所处的局部微生态环境不利于肿瘤细胞增殖时,肿瘤细胞会迁移至适宜其生存和增殖的环境,并在适宜的微环境中进行增殖与迁移表型转换,启动相应生物学变化。肿瘤细胞的运动与增殖表型转换不仅受外部因素的影响,而且在细胞增殖和细胞运动两种表型复杂的分子和信号转导通路调控之间,其细胞内还同时存在一个调控表观遗传的开关。研究表明,在进行迁移运动的胶质瘤细胞中微小RNA-451(miRNA-451)表达水平明显下调,后者主要发挥调节肝激酶B1(LKB1)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号转导通路作用,可使胶质瘤细胞在不同葡萄糖环境中分别表现为增殖表型或迁移运动表型<sup>[51]</sup>。miRNA-451可增强胶质母细胞瘤哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)活性、抑制AMPK和Rac1被激活,进而实现胶质瘤细胞增殖-迁移表型的转换;与之相对,若在缺氧、低能量等微环境中,胶质瘤细胞miRNA-451呈低表达,则将促进AMPK发生磷酸化,进一步激活Rac1,从而使胶质瘤细胞获得更强的迁移能力,进而逃离这种不利于生长的微环境,发生远隔部位转移<sup>[52-53]</sup>。

#### 四、展望

近年来,免疫治疗在肿瘤研究领域取得重大突破,颇具应用前景。2015年,Nature报道了Louveau等<sup>[54]</sup>的最新研究结果:人类大脑可通过脑膜淋巴管与外界免疫系统相通。这项重大发现彻底改变了人类对神经-免疫相互作用的认知,对神经疾病的研

究和治疗具有重要影响,也为胶质瘤免疫治疗的可行性奠定基础。免疫系统与肿瘤侵袭迁移是否相关?研究表明,肿瘤细胞转移是由于染色体的不稳定性驱动,而高度不稳定的染色体可以主动激活肿瘤细胞基因组中的炎症反应相关通路,使其表现出免疫细胞的特点并获得转移能力,这样肿瘤细胞就可以逃避免疫系统的监视,向远处转移播散<sup>[55]</sup>。长期以来,对胶质瘤侵袭迁移的研究忽略了其中的免疫因素,而免疫系统对远处播散的肿瘤细胞“视而不见”恰是肿瘤细胞能够侵袭迁移的重要基础。因此,有理由相信肿瘤免疫学研究与肿瘤细胞侵袭迁移研究相结合,将是今后胶质瘤研究的重要课题。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Chinese central nervous system glioma diagnosis and treatment guidelines. Guidelines for diagnosis and treatment of glioma of central nervous system in China (2015)[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96:485-509.[《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96:485-509.]
- [2] Kumar HR, Zhong X, Sandoval JA, Hickey RJ, Malkas LH. Applications of emerging molecular technologies in glioblastoma multiforme[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8:1497-1506.
- [3] Steeg PS. Targeting metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 201-218.
- [4] Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F, Inoue M, Bergers G, Hanahan D, Casanovas O. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15:220-231.
- [5] Zhou B, Gibson-Corley KN, Herndon ME, Sun Y, Gustafson-Wagner E, Teoh-Fitzgerald M, Domann FE, Henry MD, Stipp CS. Integrin  $\alpha 3 \beta 1$  can function to promote spontaneous metastasis and lung colonization of invasive breast carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12:143-154.
- [6] Shibue T, Brooks MW, Weinberg RA. An integrin-linked machinery of cytoskeletal regulation that enables experimental tumor initiation and metastatic colonization [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24:481-498.
- [7] Bello L, Francolini M, Marthyn P, Zhang J, Carroll RS, Nikas DC, Strasser JF, Villani R, Cheresch DA, Black PM. Alpha (v) beta3 and alpha (v) beta5 integrin expression in glioma periphery[J]. *Neurosurgery*, 2001, 49:380-389.
- [8] Tentori L, Dorio AS, Muzi A, Lacal PM, Ruffini F, Navarra P, Graziani G. The integrin antagonist cilengitide increases the antitumor activity of temozolomide against malignant melanoma [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19:1039-1043.
- [9] Oku N, Tokudome Y, Koike C, Nishikawa N, Mori H, Saiki I, Okada S. Liposomal Arg-Gly-Asp analogs effectively inhibit metastatic B16 melanoma colonization in murine lungs[J]. *Life Sci*, 1996, 58:2263-2270.
- [10] Yamada S, Bu XY, Khankaldyyan V, Gonzales-Gomez I, McComb JG, Laug WE. Effect of the angiogenesis inhibitor Cilengitide (EMD 121974) on glioblastoma growth in nude mice [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59:1304-1312.
- [11] Mason WP. End of the road: confounding results of the CORE trial terminate the arduous journey of cilengitide for glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17:634-635.
- [12] Zagzag D, Miller DC, Chiriboga L, Yee H, Newcomb EW. Green fluorescent protein immunohistochemistry as a novel experimental tool for the detection of glioma cell invasion in vivo [J]. *Brain Pathol*, 2003, 13:34-37.
- [13] Ohnishi T, Matsumura H, Izumoto S, Hiraga S, Hayakawa T. A novel model of glioma cell invasion using organotypic brain slice culture[J]. *Cancer Res*, 1998, 58:2935-2940.
- [14] Matsumura H, Ohnishi T, Kanemura Y, Maruno M, Yoshimine T. Quantitative analysis of glioma cell invasion by confocal laser scanning microscopy in a novel brain slice model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 269:513-520.
- [15] Stoppini L, Buchs PA, Muller D. A simple method for organotypic cultures of nervous tissue[J]. *J Neurosci Methods*, 1991, 37:173-182.
- [16] Ren BC, Liu B, Chen C, Liu ZF, Wu QL, Yu SP, Zhang B, Wang LL, Zhao K. Improved models of organotypic brain slice in investigating the migration and invasion of glioma cells [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2013, 12:217-220.[任炳成, 刘彬, 陈聪, 刘志峰, 武俏丽, 于圣平, 张斌, 王垒垒, 赵凯. 改良的三维脑片培养模型研究脑胶质瘤细胞的迁移及侵袭[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12:217-220.]
- [17] Ren B, Yu S, Chen C, Wang L, Liu Z, Wu Q, Wang L, Zhao K, Yang X. Invasion and anti-invasion research of glioma cells in an improved model of organotypic brain slice culture [J]. *Tumori*, 2015, 101:390-397.
- [18] Huang Y, Tong L, Yi L, Zhang C, Hai L, Li T, Yu S, Wang W, Tao Z, Ma H, Liu P, Xie Y, Yang X. Three-dimensional hydrogel is suitable for targeted investigation of amoeboid migration of glioma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17:250-256.
- [19] Huang YB, Tong LQ, Zhang C, Hang L, Li T, Wang W, Yu SP, Xie Y, Yang XJ. Effect of NSC23766 and Y-27632 on invasion and migration of malignant glioma cells and integrin expression based on 3D hydrogel models [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2017, 16:665-670.[黄玉宝, 童鹿青, 张辰, 海龙, 李涛, 王伟, 于圣平, 谢祎, 杨学军. NSC23766、Y-27632对3D水凝胶中胶质瘤细胞侵袭迁移及整合素表达的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16:665-670.]
- [20] Chen J, Ananthanarayanan B, Springer KS, Wolf KJ, Sheyman SM, Tran VD, Kumar S. Suppression of LIM kinase 1 and LIM kinase 2 limits glioblastoma invasion [J]. *Cancer Res*, 2019. [Epub ahead of print]
- [21] Sin WC, Aftab Q, Bechberger JF, Leung JH, Chen H, Naus CC. Astrocytes promote glioma invasion via the gap junction protein connexin43 [J]. *Oncogene*, 2016, 35:1504-1516.
- [22] Wu CY, Chen CH, Lin CY, Feng LY, Lin YC, Wei KC, Huang CY, Fang JY, Chen PY. CCL5 of glioma-associated microglia/macrophages regulates glioma migration and invasion via calcium-dependent matrix metalloproteinase-2 [J]. *Neuro Oncol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [23] Liu ZF, Yang XJ, Liu B, Chen C, Ren BC, Wang LL, Zhao K, Yu SP, Ming HL. Effect of silencing Arp2/3 complex expression on invasion and migration of glioma cells [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Shen Ji Bing Za Zhi*, 2013, 39:129-134.[刘志峰, 杨学军, 刘彬, 陈聪, 任炳成, 王垒垒, 赵恺, 于圣平, 明浩朗. Arp2/3复合物表达沉默对胶质瘤细胞侵袭和迁移的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39:129-134.]
- [24] Liu Z, Yang X, Chen C, Liu B, Ren B, Wang L, Zhao K, Yu S, Ming H. Expression of the Arp2/3 complex in human gliomas and its role in the migration and invasion of glioma cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30:2127-2136.

- [25] Wang L, Zhao K, Ren B, Zhu M, Zhang C, Zhao P, Zhou H, Chen L, Yu S, Yang X. Expression of cortactin in human gliomas and its effect on migration and invasion of glioma cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34:1815-1824.
- [26] Zhang B, Yang XJ, Yu SP, Ming HL, Chen C, Ren BC, Liu ZF, Liu B. Role of Rac1 in glioma stem cell migration and invasion [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2013, 12:221-225. [张斌, 杨学军, 于圣平, 明浩朗, 陈聪, 任炳成, 刘志峰, 刘彬. Rac1在脑胶质瘤干细胞迁移和侵袭中的作用[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12:221-225.]
- [27] Zhou H, Yang XJ, Zhao PF, Zhang C, Chen L, Zhu M, Yu SP, Zhou XC, Hai L. Silencing expression of LIM kinase 1 inhibits invasion and migration of human glioma cells in vitro [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2015, 14:541-546. [周华, 杨学军, 赵鹏飞, 张辰, 陈磊, 朱蒙, 于圣平, 周星辰, 海龙. 沉默LIMK1的表达抑制体外胶质瘤细胞的侵袭与迁移[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14:541-546.]
- [28] Chen L, Zhu M, Yu SP, Zhang C, Zhao PF, Zhou H, Hai L, Liu B, Li S. Effect of silencing abelson nonreceptor tyrosine kinases 2 expression on invasion and migration of glioma cells [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2015, 14:221-226. [陈磊, 朱蒙, 于圣平, 张辰, 赵鹏飞, 周华, 海龙, 刘波, 李帅. *ABL2*基因表达沉默对胶质瘤细胞迁移和侵袭的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14:221-226.]
- [29] Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4:446-456.
- [30] Zhu M, Yang XJ. Role of calcium signaling in neoplasms invasion and migration [J]. *Guoji Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2014, 41:161-164. [朱蒙, 杨学军. 钙信号在恶性肿瘤侵袭迁移中的作用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41:161-164.]
- [31] Zhu M, Chen L, Zhao P, Zhou H, Zhang C, Yu S, Lin Y, Yang X. Store-operated Ca<sup>2+</sup> entry regulates glioma cell migration and invasion via modulation of Pyk2 phosphorylation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33:98.
- [32] Zhu M, Zhou H, Zhang C, Zhao PF, Chen L, Zhao K, Wang LL, Yu SP, Yang XJ. Role of proline-rich tyrosine kinase 2 on invasion and migration of U251 glioma cell line [J]. *Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi*, 2015, 32:2050-2053. [朱蒙, 周华, 张辰, 赵鹏飞, 陈磊, 赵恺, 王垒垒, 于圣平, 杨学军. 富含脯氨酸的酪氨酸激酶2在U251胶质瘤细胞侵袭迁移中的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32:2050-2053.]
- [33] Zhao PF, Yang XJ, Zhang C, Chen L, Zhou H, Zhu M, Wang LL, Zhao K, Yu SP, Lin Y, Hai L, Liu B, Zhou XC, Li S. The effects of knockdown of S100A4 on invasion and migration of SNB19 glioma cells [J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Bing Za Zhi*, 2014, 40:746-751. [赵鹏飞, 杨学军, 张辰, 陈磊, 周华, 朱蒙, 王垒垒, 赵恺, 于圣平, 林雨, 海龙, 刘波, 周星辰, 李帅. 敲低S100A4表达对胶质瘤细胞系SNB19侵袭和迁移的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40:746-751.]
- [34] Li T, Yi L, Hai L, Ma H, Tao Z, Zhang C, Abeysekera IR, Zhao K, Yang Y, Wang W, Liu B, Yu S, Tong L, Liu P, Zhu M, Ren B, Lin Y, Zhang K, Cheng C, Huang Y, Yang X. The interactome and spatial redistribution feature of Ca<sup>2+</sup> receptor protein calmodulin reveals a novel role in invadopodia-mediated invasion [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9:292.
- [35] Wang W, Yang XJ. Role of sodium hydrogen exchanger isoform 1 in tumor microenvironment [J]. *Guoji Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2017, 44:205-208. [王伟, 杨学军. 钠氢交换体1在肿瘤微环境中的作用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44:205-208.]
- [36] Kim Y, Kumar S. CD44-mediated adhesion to hyaluronic acid contributes to mechanosensing and invasive motility [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12:1416-1429.
- [37] Pietras A, Katz AM, Ekström EJ, Wee B, Halliday JJ, Pitter KL, Werbeck JL, Amankulor NM, Huse JT, Holland EC. Osteopontin-CD44 signaling in the glioma perivascular niche enhances cancer stem cell phenotypes and promotes aggressive tumor growth [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14:357-369.
- [38] Xie Y, Tong LQ, Li Y, Liu PD, Li JB, Zhang L, Wang XY, Bai Y, Yang XJ. Effect of acidic tumor microenvironment on invasion and migration and its mechanism in glioma cells [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2019, 18:217-224. [解杨, 童鹿青, 易立, 刘沛东, 李佳博, 张亮, 王旭亚, 白宇, 杨学军. 酸性肿瘤微环境对胶质瘤细胞侵袭迁移能力的影响及其机制研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18:217-224.]
- [39] Ma HW, Yu SP, Yang XJ. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter 1 and glioma [J]. *Guoji Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2017, 44:926-928. [马海文, 于圣平, 杨学军. 钠钾氯共转运体1与胶质瘤[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44:926-928.]
- [40] Ma H, Li T, Tao Z, Hai L, Tong L, Yi L, Abeysekera IR, Liu P, Xie Y, Li J, Yuan F, Zhang C, Yang Y, Ming H, Yu S, Yang X. NKCC1 promotes EMT-like process in GBM via RhoA and Rac1 signaling pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234:1630-1642.
- [41] Rempel SA, Dudas S, Ge S, Gutiérrez JA. Identification and localization of the cytokine SDF1 and its receptor, CXCR4 chemokine receptor 4, to regions of necrosis and angiogenesis in human glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6:102-111.
- [42] Chen C, Liu ZF, Ren BC, Liu B, Yu SP, Yang XJ. Distribution of CXCL12 and CXCR4 chemokine receptor-4 in glioblastoma microenvironment and the role of them in invasion and migration [J]. *Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi*, 2013, 30:1271-1274. [陈聪, 刘志峰, 任炳成, 刘彬, 于圣平, 杨学军. 胶质母细胞瘤微环境中CXCL12/CXCR4趋化因子受体-4的表达分布及其在肿瘤侵袭迁移中的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30:1271-1274.]
- [43] Zhang B, Yang XJ, Yu SP, Ming HL, Chen C, Ren BC, Liu ZF, Liu B. Role of Rac1 in the SDF-1-induced migration and invasion of human glioma cell line U251 [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92:727-730. [张斌, 杨学军, 于圣平, 明浩朗, 陈聪, 任炳成, 刘志峰, 刘彬. Rac1在基质细胞衍生因子1诱导人脑胶质瘤细胞系U251迁移和侵袭中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92:727-730.]
- [44] Liu B, Liu ZF, Ren BC, Chen C, Yu SP, Zhang B, Ming HL, Wang LL, Zhao K. Relationship between Golgi apparatus and cell migration direction in vivo and in vitro [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:2001-2003. [刘彬, 刘志峰, 任炳成, 陈聪, 于圣平, 张斌, 明浩朗, 王垒垒, 赵恺. 高尔基体与细胞运动方向关系的体内外实验研究[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93:2001-2003.]
- [45] Zhou XC, Hai L, Zhang C, Liu B, Li S, Lin Y, Wang W, Li T, Yang YH, Cheng C, Yu SP, Yang XJ. Effect of Notch1 pathway activation on migration and invasion of glioma stem cells [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2016, 15:41-46. [周星辰, 海龙, 张辰, 刘波, 李帅, 林雨, 王伟, 李涛, 杨亦寒, 程铖, 于圣平, 杨学军. Notch1通路活化对胶质瘤干细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15:41-46.]
- [46] Zhang B, Sun J, Yu SP, Chen C, Liu B, Liu ZF, Ren BC, Ming HL, Yang XJ. Rac1+ cells distributed in accordance with CD133+ cells in glioblastomas and the elevated invasiveness of CD133+ glioma cells with higher Rac1 activity [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125:4344-4348.
- [47] Zhang C, Hai L, Zhu M, Yu S, Li T, Lin Y, Liu B, Zhou X, Chen L, Zhao P, Zhou H, Huang Y, Zhang K, Ren B, Yang X. Actin cytoskeleton regulator Arp2/3 complex is required for DLL1 activating Notch1 signaling to maintain the stem cell phenotype of glioma initiating cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8:33353-33364.

- [48] Yi L, Zhou X, Li T, Liu P, Hai L, Tong L, Ma H, Tao Z, Xie Y, Zhang C, Yu S, Yang X. Notch1 signaling pathway promotes invasion, self-renewal and growth of glioma initiating cells via modulating chemokine system CXCL12/CXCR4[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38:339.
- [49] Peruzzi P, Chioccia EA. Understanding glioma invasion: a necessity for effective therapy[J]. World Neurosurg, 2013, 80(3/4):281-283.
- [50] Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment[J]. J Clin Oncol, 2003, 21:1624-1636.
- [51] Godlewski J, Nowicki MO, Bronisz A, Nuovo G, Palatini J, De Lay M, Van Brooklyn J, Ostrowski MC, Chioccia EA, Lawler SE. MicroRNA - 451 regulates LKB1/AMPK signaling and allows adaptation to metabolic stress in glioma cells [J]. Mol Cell, 2010, 37:620-632.
- [52] Zhao K, Wang L, Li T, Zhu M, Zhang C, Chen L, Zhao P, Zhou H, Yu S, Yang X. The role of miR - 451 in the switching between proliferation and migration in malignant glioma cells: AMPK signaling, mTOR modulation and Rac1 activation required[J]. Int J Oncol, 2017, 50:1989-1999.
- [53] Zhao K, Wang LL, Zhu M, Yu SP, Zhao PF, Zhou H, Zhang C, Chen L, Ming HL, Yang XJ. The effect and mechanism of miR-451 on migration of glioma cell line U251[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2014, 30:468-472. [赵恺, 王垒, 朱蒙, 于圣平, 赵鹏飞, 周华, 张辰, 陈磊, 明浩朗, 杨学军. miR-451 对 U251 细胞迁移运动能力的影响及其潜在机制[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30:468-472.]
- [54] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. Nature, 2015, 523:337-341.
- [55] Bakhroum SF, Ngo B, Laughney AM, Cavallo JA, Murphy CJ, Ly P, Shah P, Sriram RK, Watkins TBK, Taunk NK, Duran M, Pauli C, Shaw C, Chadalavada K, Rajasekhar VK, Genovese G, Venkatesan S, Birkbak NJ, McGranahan N, Lundquist M, LaPlant Q, Healey JH, Elemento O, Chung CH, Lee NY, Imielenski M, Nanjangud G, Pe'er D, Cleveland DW, Powell SN, Lammerding J, Swanton C, Cantley LC. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response [J]. Nature, 2018, 553:467-472.

(收稿日期:2019-11-16)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(三)

美国国立癌症研究所 National Cancer Institute(NCI)

美国国立神经病学与卒中研究所

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

美国国立卫生研究院卒中量表

National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)

美国国立综合癌症网

National Comprehensive Cancer Network(NCCN)

美国临床肿瘤协会

American Society of Clinical Oncology(ASCO)

美国食品与药品管理局

Food and Drug Administration(FDA)

美国神经外科联盟

American Association of Neurological Surgeons(AANS)

美国神经肿瘤学会 Society for Neuro-Oncology(SNO)

美国心脏协会 American Heart Association(AHA)

美国卒中协会 American Stroke Association(ASA)

蒙特利尔认知评价量表

Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

免疫沉淀法 immunoprecipitation(IP)

免疫相关反应标准 Immune-related Response Criteria(irRC)

钠氢反转运蛋白 1 sodium-hydrogen antiporter 1(NHE1)

脑干听觉诱发电位

brain stem auditory-evoked potential(BAEP)

脑血流量 cerebral blood flow(CBF)

脑血容量 cerebral blood volume(CBV)

逆转录富含半胱氨酸蛋白

reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs (RECK)

逆转录-聚合酶链反应

reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR)

黏着斑激酶 focal adhesion kinase(FAK)

欧洲临床肿瘤学会

European Society for Medical Oncology(ESMO)

欧洲神经肿瘤协会

European Association of Neurooncology(EANO)

欧洲协作组急性脑卒中研究

European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)

欧洲肿瘤内科学会

European Society for Medical Oncology(ESMO)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤

dysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNT)

平滑肌肌动蛋白 smooth muscle actin(SMA)

平均扩散率 mean diffusivity(MD)

前循环大血管闭塞致急性脑卒中 8 小时内 Solitaire FR 支架

取栓与内科治疗随机对照试验

Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within 8-Hours of Symptom Onset (REVASCAT)

前循环近端闭塞小病灶性卒中的血管内治疗并

强调最短化 CT 扫描至再通时间临床试验

Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times(ESCAPE)trial

潜伏膜蛋白 2 latent membrane protein 2(LMP2)

嵌合抗原受体 chimeric antigen receptor(CAR)